UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 20

Contribution à l'Étude des Embryopathies Rubeoliques

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 10 Février 1954

par

KHUONG-HUU-HO

Né le 12 Mars 1926 à DONG-HOA-HIEP (Cochinchine)

Examinateurs de la Thèse { MM. FONTAN, professeur, *Président*
POUYANNE, professeur
VERGER, agrégé
DEPAULIS, agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543913_0011

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 — N° 20

Contribution à l'Étude des Embryopathies Rubeoliques

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 10 Février 1954

par

KHUONG-HUU-HO

Né le 12 Mars 1926 à DONG-HOA-HIEP (Cochinchine)

Examinateurs de la Thèse : MM. FONTAN, professeur, *Président*
POUYANNE, professeur
VERGER, agrégé
DE PAULIS, agrégé
Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1954

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIE, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSE
Clinique d'accouchements	RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIECHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLEE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX

	MM
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	N...
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	DUBARRY.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER / QUILICHINI
Pharmacie (3e section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

AGREGES EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	F.-J. TRAISSAC / BERGOUIGNAN / LENG-LEVY / LAVIGNOLLE / MORETTI
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ / VILLAR / TINGAUD / DE PAULIS

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE / FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIERE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'EPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-Stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

AGREGÉ LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique).

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER / PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Anatomie	CABANIÉ.
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON.

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÉRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR / LANGE.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER

Le Secrétaire principal de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MA MERE TANT REGRETTÉE

A MON PERE

Le vivant exemple de ton dévouement civique et de ta conscience médicale a toujours été pour moi un grand stimulant.

Accepte ce modeste travail en témoignage de ma grande affection et de ma profonde reconnaissance pour les lourds sacrifices que tu t'es imposés pour moi.

A Monsieur et Madame Charles PIEDAGNEL

Mes Parents de France.

Veuillez accepter ce faible témoignage de mon affection et de ma reconnaissance pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis mes premiers pas sur le sol de France.

A Monsieur le Docteur Jean-Michel PIEDAGNEL

Avec ma très fraternelle amitié.

A Monsieur LE-VAN-THOI

Docteur ès Sciences Physiques.

A Mademoiselle TRAN THI THEM,

Docteur en Médecine.

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MES JUGES

Monsieur le Professeur agrégé DEPAULIS

Agrégé de Clinique Générale,
Assistant de Clinique des Hôpitaux,

A Monsieur le Professeur agrégé Pierre VERGER

Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie

Tout au long de ce travail, que vous avez bien voulu inspirer, vous ne m'avez ménagé ni vos conseils ni votre temps.

Permettez-moi de vous exprimer ma reconnaissance, et de vous assurer de mon dévouement.

A Monsieur le Professeur POUYANNE

Chirurgien des Hôpitaux,
Officier d'Académie,

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur FONTAN

Professeur de Clinique médicale des maladies des enfants,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction Publique.

Pendant la trop courte année de mon stage dans votre service, votre enseignement magistral m'a permis de me familiariser avec la médecine infantile.

Permettez-moi de vous dire mon admiration, et mon fidèle attachement.

Les malformations et les monstruosités congénitales ont, de tout temps, excité la curiosité des hommes, sinon leurs craintes. Et à travers les âges et les civilisations fort diverses, nous avons rencontré les mêmes explications superstitieuses : théories astrologiques, démonologiques.

La récente introduction des méthodes d'investigations scientifiques se révèle plus riche de promesses. Mais si nous avons appris à produire des malformations chez l'animal, nous sommes encore incapables d'en empêcher la formation chez l'être humain.

Un grand pas a été fait avec l'observation géniale de Gregg. En effet, au début de 1941, l'ophtalmologiste australien a eu l'occasion d'examiner à la suite un certain nombre de nouveau-nés, treize en tout, qui présentaient une cataracte unilatérale ou bilatérale. Il a eu l'idée de rapprocher ces malformations de la récente épidémie de rubéole qui avait balayé l'Australie un an auparavant. Et de fait, son enquête lui permit de constater que l'épidémie se trouvait à son intensité maximum à une date correspondant aux premières semaines de la vie intra-utérine de ces malheureux enfants. Gregg remarquait déjà l'association avec la cataracte d'autres lésions organiques : car diopathies, surdité, difficultés d'alimentation de ces enfants hypotrophiques.

Swan et Evans, les années suivantes, poursuivirent l'enquête et confirmèrent les observations de Gregg.

Dès 1944, des médecins américains, Reese, Rosner, Erickson, signalèrent des cas de débilité mentale. Prendergast, Conte, Mac Cannon firent une enquête sur la cause des malformations congénitales. Fox et Bortin, Dogramacie et Green, Warkany, Ingalles et d'autres encore agrandirent leur champ d'investigation et purent ainsi mettre sur le compte de la rubéole de nouvelles malformations : crise d'épilepsie, défaut

de langage, glaucome, spina-bifida. WINTERBOTHAN mena une enquête à l'école des aveugles et des sourds-muets de Brisbane et y trouva trente-quatre enfants dont la mère a eu la rubéole pendant la grossesse.

A partir de la fin de la deuxième guerre mondiale, Miss MARTIN, Miss CLAYTON JONES, PARSONS (G.), en Angleterre; Robert DEBRÉ, HEUYER, LÉVY-SOLAL, M. LAMY, DESCLAUX et MORLON, MINSKOWSKI, VERGER, G. LEFÈVRE, en France; FRANCESCHETTI, BAMATTER, BOURQUIN, GIAN TONDURY, en Suisse; DE GROST, VAN GILSE, en Hollande; ROLF LUNDSTROM, en Suède; ALEMANY SILGA, en Espagne, publièrent par la suite les uns des enquêtes entreprises dans leur pays, les autres des observations personnelles.

Grâce au faisceau des faits ainsi recueillis au cours de ces dix dernières années, nous pouvons aujourd'hui affirmer, sans risque d'être démentis, que la rubéole, survenant chez une femme enceinte de moins de trois mois, est capable d'entraver le développement de l'embryon, et d'y provoquer de graves malformations. Malheureusement, les auteurs sont loin d'être d'accord sur la fréquence des enfants nés malformés, par rapport aux enfants nés apparemment sains. Les chiffres oscillent entre 6 et 71 %, suivant les publications.

Nous avons voulu utiliser la récente épidémie de rubéole qui a sévi en 1951-1952 dans la région bordelaise, pour contrôler la réalité du fameux « syndrome de Gregg » et établir, si possible, une statistique. Pour ce faire, nous avons demandé au *Journal syndical des Médecins de la Gironde* de passer une annonce demandant aux confrères de nous signaler les cas de rubéoles gravidiques qu'ils ont pu observer à cette époque, et, s'il y a lieu, les malformations constatées sur le produit de la conception. En même temps, nous avons adressé une lettre circulaire à un certain nombre de praticiens dans le même sens.

Nous ne nous cachons pas l'imperfection que revêt une pareille enquête, toujours fragmentaire et quelque peu arbi-

traire; car la rubéole étant considérée comme maladie bénigne et souvent pauci-symptomatique, peut passer et passe, en effet, souvent inaperçue, surtout dans les milieux ruraux.

Dans tous les cas que nous avons pu recueillir et étudier, nous avons cherché à préciser :

— La date des dernières règles;

— La date de l'atteinte rubéolique;

— Le mode de contagion (famille ou école);

— L'intensité de l'atteinte rubéolique;

— L'état de l'enfant à la naissance, avec la nature de l'accouchement.

Nous n'avons retenu que les cas où la rubéole est survenue avant la fin du troisième mois de la grossesse et dont le diagnostic est certain.

OBSERVATIONS

Observation I

(*Docteur Périer.*)

Mme Bar... a vu ses dernières règles le 10 novembre 1951. Le 26 novembre 1951, son fils Robert, âgé de 4 ans, contracta la rubéole à l'école. Le 2 décembre 1951, celle-ci eut à son tour la rubéole, d'ailleurs assez bénigne, tout en ignorant encore sa grossesse

La grossesse se déroula normalement sans incident. Le 2 août 1952, après un accouchement normal, elle mit au monde un garçon de 3.700 grammes.

L'enfant paraissait absolument normal à la naissance. Le médecin le revit le 20 novembre 1952; il pesait alors 6 kg. 300 et son développement était tout à fait normal et régulier.

Observation II

(*Docteur Boursier.*)

Mme Kr... a vu ses dernières règles le 4 décembre 1951. Le début de la grossesse doit se situer vers le 18 décembre.

Un de ses fils lui transmit la rubéole en février 1952 (deuxième mois). Mme Kr... a présenté une assez forte réaction avec céphalée pendant plusieurs jours.

Par ailleurs, elle a présenté des crises de coliques pendant sa grossesse.

L'accouchement a eu lieu à terme le 19 septembre 1952. L'enfant paraissait absolument normal à la naissance et un mois après.

OBSERVATION III

(Docteurs Mouliès et J. Cougoul.)

Mme Bl..., primipare, a vu ses dernières règles en janvier 1952.

Elle contracta la rubéole le 17 mars 1952; le fils de la dame chez qui elle travaillait a eu la rubéole (épidémie locale). La malade a présenté des maux de tête, quelques ganglions au cou et une fébricule à 38° pendant deux jours.

L'accouchement fut laborieux et très long, mais cependant sans intervention (le 13 décembre 1952).

Le nouveau-né, une fille, est venu au monde étonné,; son poids était de 2 kg. 820. Deux jours après, l'enfant a présenté cinq convulsions et a dû être hospitalisé à la clinique Bagatelle. On relevait alors un tremblement des membres, un rejet des mucosités noirâtres et un pied-bot gauche. La régulation thermique était mauvaise. La ponction lombaire n'a pas ramené de sang. On mit l'enfant sous tente à oxygène et on lui administra de l'auréomycine pendant trois jours.

Au cours de l'hiver, l'enfant a présenté des otites et des bronchites.

Revu en octobre 1953, le bébé, quoique éveillé, ne se redresse pas sur sa couche. Par ailleurs, sa mère signale que, depuis sa naissance, l'enfant était nourri à la cuillère et ne manifestait qu'un appétit très réduit, et que sa première dent de lait n'est apparue qu'au dixième mois.

OBSERVATION IV

(Docteurs Maupetit et H. Marcelé.)

Mme Pi... a vu ses dernières règles le 15 mars 1952.

Au début de mai 1952, une cousine lui transmit la rubéole. Une petite épidémie sévissait alors dans la région.

L'évolution de la grossesse fut normale, à part une légère menace d'accouchement prématuré au début de novembre (huitième mois) que le repos a enrayée.

L'accouchement eut lieu à terme sans intervention le 20 décembre 1952.

La petite fille, dont le poids était de 3 kilos, présentait à la naissance une cataracte bilatérale. Les pupilles blanches frappaient le regard.

Le 24 mars 1953, c'est-à-dire trois mois après, l'enfant accusait toujours le même poids; le docteur Maupetit diagnostiqua une malformation cardiaque complexe, avec un gros souffle de communication interventriculaire sans cyanose. Par ailleurs, l'enfant ne présentait aucun signe d'atteinte nerveuse.

Observation V

(*Docteurs Maupetit et Cluzet.*)

Mme G... a vu ses dernières règles le 9 mars 1951.

Elle a présenté une atteinte rubéolique le 2 juin de la même année, avec d'importants phénomènes généraux, pour lesquels elle a été hospitalisée à l'Hôpital de Libourne, dans le Service du Docteur Maupetit (du 2 au 16 juin).

La grossesse se déroula, par la suite, sans incident. L'accouchement a eu lieu à terme, sans intervention, le 5 janvier 1952.

L'enfant, une fille, pesait 3 kg. 200 et paraissait absolument normale à la naissance. Vers l'âge de 6 mois, elle a commencé à présenter des convulsions. Le 29 janvier 1953, le médecin traitant a eu l'occasion d'assister à une véritable crise d'épilepsie en deux temps qui a duré quarante minutes. Hospitalisée, l'enfant n'a plus renouvelé de crise jusqu'à ce jour.

Par ailleurs, c'est un très beau bébé, très nerveux et insomnique.

Observation VI

(*Docteurs Mahon et Bosredon.*)

Mme B... a vu ses dernières règles en janvier 1952.

Ses deux enfants, ayant eu la rubéole, la lui ont transmise en mai 1952.

La grossesse se déroula sans incidents.

L'accouchement a eu lieu en octobre 1952, avec trois semaines d'avance, sans intervention.

L'enfant pesait 2 kg. 280 à la naissance et paraissait absolument normal. Aucune malformation n'a été constatée, cliniquement, trois mois après.

Observation VII

(*Docteur P. Moine.*)

Mme Ba..., âgée de 33 ans, a contracté, au troisième mois de sa grossesse, une rubéole transmise par ses enfants et constatée par le médecin. Il y avait une épidémie dans le pays. L'accouchement eut lieu à terme, sans intervention.

L'enfant paraissait normal à la naissance et six mois après.

Observation VIII

(*Centre des prématurés. — Professeur Verger.*)

Mme Fe... a vu ses dernières règles en janvier 1952.

Elle a contracté la rubéole au premier mois de sa grossesse. Par ailleurs, elle a présenté des vomissements et de l'albuminurie.

L'accouchement eut lieu avant terme, le 23 août 1953, par le siège et sans incident.

L'enfant, une fille, a crié de tout de suite et pesait 1 kg. 875. On l'amena au Centre des prématurés le lendemain de sa naissance. A l'examen, l'enfant était rose et présentait d'importantes ecchymoses au niveau des fesses et des cuisses. On notait un spina bifida au niveau des dernières vertèbres lombaires. Il apparaissait comme une tumeur rouge foncé, laissant suinter une abondante sérosité. Une paralysie complète immobilisait les membres inférieurs.

Observation IX

(*Centre des prématurés. — Professeur Verger.*)

Mme Jo..., primipare, a vu ses dernières règles le 12 mars 1952.

Elle a contracté la rubéole au deuxième mois de sa grossesse. Une petite épidémie sévissait alors à l'école, où son mari était instituteur.

La grossesse se déroula sans incident. L'accouchement a eu lieu le 6 décembre 1952 (à huit mois et demi), en siège décomplété (utérus cordiforme).

L'enfant, une fille, est né étonné; elle a crié au bout de dix minutes; elle pesait 1 kg. 225. Amenée au Centre des prématurés, le même jour, l'enfant était mise en isolette à 29°.

Le troisième jour, l'enfant fut prise d'une respiration rapide et irrégulière, sans cyanose. La ponction lombaire a permis de retirer un liquide céphalo-rachidien ambré, abondant et hypertendu (un demi-tube à essai). Le liquide céphalo-rachidien contenait 1 gr. 10 d'albumine. L'enfant mourut dans le courant de la journée.

Observation X

(*Docteur A. Fleurant.*)

Mme B... a vu ses dernières règles le 25 janvier 1952.

Elle contracta la rubéole le 21 mars de la même année, avec éruption caractéristique pendant trois jours, sans température, avec gonflement ganglionnaire.

La grossesse se déroula sans incidents. L'accouchement a eu lieu le 11 novembre 1952.

L'enfant, un garçon, pesait 4 kilos à la naissance et ne portait aucun stigmate. Revu le 9 novembre 1953, il ne marchait pas encore.

Observation XI

(*Service de clinique des Enfants malades. — Professeur Fontan.*)

Mme Lar... a vu ses dernières règles en janvier 1951.

Elle contrácta la rubéole au deuxième mois de sa grossesse.

Sa maternité se déroula sans incident. L'accouchement a eu lieu à terme en octobre 1951, à la Maison maternelle de Cholet.

L'enfant, un garçon, pesait 3 kilos à la naissance et était nourri au sein. Mais c'était un vomisseur habituel. Il a été hospitalisé dans le Service du Professeur Fontan, pour de gros troubles cardiaques. On décelait un gros souffle systolique maximum au niveau des premier et deuxième espaces intercostaux gauches, se

propageant dans toute l'aire cardiaque et masquant les bruits normaux. Le plus, sa face portait un bec de lièvre bilatéral total avec fissure palatine. Le Docteur Geneste l'opéra le 31 janvier 1951 et le 1er mars 1952 avec un résultat esthétique satisfaisant.

OBSERVATION XII

(*Docteur P. Moine.*)

Mme Mo..., 23 ans, a eu une rubéole typique au cinquième mois de sa grossesse : plaques ganglionnaires au cou et légère température. L'examen du sang montra une plasmocytose à 7 % et une formule avec 3.560.000 gl. r. Une épidémie sévissait dans le pays.

L'accouchement a eu lieu à terme. L'enfant est tout à fait normal à la naissance et six mois après.

Nous avons ainsi réuni douze cas de rubéole gravidique. Sur ce nombre nous avons relevé six enfants présentant des malformations diverses :

— 1er mois. - Observation VIII : spina bifida.

— 2e mois. - Observation IV : cataracte bilatérale, malformation cardiaque complexe.
Observation IX : extrême débilité.
Observation XI : maladie de Roger, bec de lièvre.

— 3e mois. - Observation III . convulsions, mauvaise régulation thermique.
Observation V : convulsions au 6e mois, nervosité.

Nous pouvons classer les six enfants indemnes de la façon suivante :

— 1er mois. - Observation I.

— 2e mois. - Observations II et X.

— 3e mois - Observation VII.
— 4e mois. - Observation VI.
— 5e mois. - Observation XII.

Nous relevons des malformations surtout dans les cas de rubéole gravidique du deuxième mois.

Après le premier trimestre de la grossesse, la rubéole ne paraît plus avoir d'action néfaste sur le fœtus.

Dans le cadre des malformations (des yeux, du cœur, de l'appareil auditif, du système nerveux), généralement admises par les auteurs, nous allons étudier les faits remarquables de nos observations.

*
* *

La cataracte constitue la principale malformation due à la rubéole gravidique, sinon la plus souvent décrite par Gregg. Elle frappe les parents dès la naissance, par la blancheur de la pupille (éclat de perle). L'opacité occupe soit le centre, soit la totalité du cristallin. Elle peut toucher un seul globe oculaire, ou plus souvent les deux. Gregg, sur une statistique de 78 cas de cataracte, ne relève que 16 cataractes unilatérales. Personnellement, nous ne possédons qu'un cas de cataracte double (obs. IV), d'ailleurs associée à d'autres lésions, comme il est de règle. En effet, M^me^ Pi... a remarqué, dès les premiers jours de la naissance de sa petite fille, ses pupilles uniformément blanches.

Quelquefois, l'opacité, légère à la naissance, s'accentue dans les jours qui suivent, entraînant une cécité complète.

Ehrlich a signalé un phénomène plus curieux, la guérison spontanée au bout d'un laps de temps variable, mais toujours exceptionnelle. Dans le même ordre d'idée, M. Lelong, F. Alison, Le Tan Vinh, sur leur malade, notaient un début de régression d'une cataracte unilatérale droite au quatrième mois.

L'association avec d'autres malformations distingue la cataracte post-rubéolique de la cataracte congénitale totale et de la cataracte membraneuse (avec une membrane de couleur grise). Par ailleurs, il est fréquent de trouver d'autres lésions

oculaires. Gregg a signalé, le premier, l'existence d'une microphtalmie unilatérale, associée à la cataracte dans 60 % des cas. Le diamètre cornéen ne dépasse pas alors 11 millimètres au lieu de 20 normalement. Nous relevons, dans diverses publications, des lésions de l'iris (Terry, Gregg, Swan, Reese), des glaucomes (Beswick, Warkany), des lésions de l'angle irido-cornéen et la buphtalmie (Swan, Gregg, Irvine, Long et Danielson). Nous reviendrons surtout la pseudo-rétinite pigmentaire décrite par Franceschetti et Bourquin. On note l'intégrité de la rétine au microscope. De gros amas pigmentaires de l'épithélium dissocient la couche des cônes et des bâtonnets. Son diagnostic est rendu difficile par la présence d'une cataracte sus-jacente et ne peut être fait qu'après une intervention sur le cristallin.

Au point de vue embryologique, le cristallin est classé comme une formation purement épithéliale, ectodermique. Il s'ébauche par la fossette cristallinienne. Celle-ci se ferme, se détache de l'ectoderme cutané et devient la vésicule cristallinienne, à la fin du premier mois. Cette vésicule est formée d'un feuillet épithélial externe mince et d'un feuillet épithélial interne plus épais, qui délimite la cavité cristallinienne. Les cellules du feuillet interne s'allongent en fibres cristalliniennes, disposées sur une seule couche et dirigées de dedans en dehors; elles font saillie dans la cavité cristallinienne, qu'elles comblent progressivement jusqu'à l'effacer. Les deux feuillets se continuent l'un avec l'autre sur les bords de la lentille ainsi formée (équateur du cristallin), où les fibres deviennent de plus en plus courtes et se rapprochent insensiblement de la forme cellulaire cubique caractéristique des cellules du feuillet superficiel. Cette zone de transition équatoriale est la seule qui reste fertile. On distingue la cristalloïde antérieure du côté ectodermique et la cristalloïde postérieure du côté de la cupule optique. Elles formeront le cristallin. Ce dernier, à la fin du deuxième mois, s'entourera d'une capsule vasculaire, composée des branches de l'artère hyaloï-

dienne, qui arrive de la fente colobomique. Très développée au septième mois, cette capsule vasculaire du cristallin régresse et disparaît avant la naissance.

La rétine, pour sa part, tire son origine du tube neural. Elle prendra forme à partir de la cupule optique composée d'un feuillet externe mince (l'épithélium pigmenté de la rétine) et d'un feuillet interne plus épais (c'est la partie sensorielle proprement dite de la rétine). Le pigment apparaît dans les cellules du feuillet externe vers la cinquième semaine (Dubreuil).

La rubéole agirait sur le cristallin en créant une hypoplasie de ses vaisseaux nourriciers (Swan et Terry). La cataracte serait ainsi consécutive à une malformation de l'artère hyaloïde. Pour Gian Tondury, le virus de la rubéole ne détruirait que les fibres cristalliniennes en croissance et dont le métabolisme est augmenté. Or, l'augmentation du métabolisme cellulaire entraîne un plus grand développement de la respiration cellulaire. Le virus qui se trouve dans la fibre cristallinienne serait responsable du blocage de la fonction respiratoire et par conséquent, de la décomposition de la fibre.

La période critique se situe entre la cinquième et la septième semaine de la grossesse.

*
* *

Le cœur représente le deuxième terrain d'élection des malformations d'origine rubéolique. Les lésions cardiaques sont souvent associées à d'autres anomalies comme la cataracte. Swan, en 1942, à la « National Hearth and Research Council », décelait, sur 49 malformations dues à une rubéole gravidique, 21 anomalies cardiaques contre 15 cataractes. Gregg, de son côté, signalait, au contraire, la plus grande fréquence de la cataracte par rapport aux lésions cardiaques.

Ces dernières sont surtout constituées par la persistance

du canal artériel et par la communication entre les deux cavités cardiaques.

Au lieu de s'oblitérer, le canal artériel reste plus ou moins perméable. Sa persistance ne se signale pas toujours par un souffle tunnellaire renforcé par la systole, mais seulement par un souffle systolique. Le canal artériel peut être aussi large que l'artère pulmonaire ou l'aorte (Swan). De plus, il y a un amincissement de la paroi artérielle, avec disparition de la lame élastique. La musculeuse et le tissu élastique sont remplacés par du collagène. C'est l'anomalie la plus fréquente.

La communication interauriculaire (ou persistance du trou de Botal) ne se signale que par de la cyanose, dans le cas d'une hypertension des cavités droites. Elle n'a de valeur diagnostique que si une autre anomalie l'accompagne.

La communication interventriculaire (ou maladie de Roger) se manifeste par un souffle intense, holosystolique, mésocardiaque et s'irradiant en rayons de roue. La cyanose manque ou survient tardivement.

Dogromaci et Green ont observé un cas présentant des lésions valvulaires et une sténose aortique. Lelong signale une atrésie de l'artère pulmonaire avec persistance du canal artériel dont l'oblitération par une thrombose a entraîné la mort subite du bébé. La plupart des auteurs admettent que ces cardiopathies congénitales ne sont pas accompagnées de cyanose. Pourtant, Lévy-Solal, Dogramacie et, plus récemment, M. Lelong, Alison et Le Tan Vinh, et Alemany ont publié des cas de cardiopathie cyanogène.

Nous relevons dans nos observations deux enfants présentant des lésions cardiaques. La petite Pi... (obs. IV), en plus de sa cataracte bilatérale, porte une malformation cardiaque complexe avec un gros souffle de communication interventriculaire, sans cyanose. L'enfant, au troisième mois de sa naissance, a gardé son poids initial (3.000 gr.). Le jeune Lard... (obs. XI) a été hospitalisé dans le Service du Professeur Fontan, pour de gros troubles cardiaques. Il était porteur d'un

gros souffle systolique maximum au niveau des premier et deuxième espaces intercostaux gauches, se propageant dans toute l'aire cardiaque et masquant les bruits normaux, sans cyanose. Sa face, par ailleurs, était marquée par un bec de lièvre total.

A partir du tube cardiaque composé d'une couche interne endothéliale et d'une lame mésodermique externe, ébauche de la paroi musculo-conjonctive, le cœur se développe par une série de transformations dont les principales sont :

1° Dilatation considérable ou faible, suivant les points du tube cardiaque, d'où résultent des chambres séparées par des orifices ou détroits;

2° Allongement et flexions multiples du tube cardiaque dans la cavité péricardique;

3° Cloisonnement de la cavité unique primitive, au moyen de septa ou cloisons, partis de la paroi primitive; ce cloisonnement aboutit à la formation de quatre cavités secondaires : oreillettes et ventricules.

Le cloisonnement de l'oreillette primitive débute, vers la quatrième semaine, par la formation d'une lame saillante, le septum supérius. Ce septum part de la paroi dorsale et supérieure de l'oreillette, dans le plan médian, et se dirige en avant et en bas pour aller se souder à la paroi ventrale de l'oreillette. La cavité de l'oreillette primitive est alors divisée en deux cavités : oreillettes droite et gauche, qui communiquent entre elles au niveau du canal auriculaire. Les deux moitiés du bourrelet du canal auriculaire se rejoignent pour former le septum intermedium. Entre celui-ci et le septum supérius, persiste l'ostium primum, par lequel les deux oreillettes communiquent temporairement. Puis la soudure des deux septa bouche l'ostium primum; dans le même temps, la portion médiane du septum supérius se perfore : les deux oreillettes communiquent par ce nouvel orifice, le trou de Botal, jusqu'à la naissance.

Le cloisonnement du ventricule commence vers la fin du premier mois, plus tard que celui de l'oreillette, et s'achève au début de la huitième semaine. Une cloison, septum inférius, s'élève des parois postérieure et inférieure du ventricule primitif, monte vers le septum intermedium et se soude à la face interne de la lèvre droite de ce dernier. Il en résulte que, immédiatement au-dessous du détroit, les deux ventricules ainsi formés communiquent pendant un certain temps par un orifice interventriculaire qui se rétrécit et disparaît au moment de la descente du septum aorticum, lorsque celui-ci vient se souder au septum inférius.

La phase critique du développement du cœur se situe entre la quatrième semaine et la huitième semaine. Il s'agit d'un arrêt complet de la croissance. De plus, la rubéole peut avoir une action retardatrice (Desclaux) aux conséquences lointaines : la non-oblitération du septum interauriculaire et du canal artériel à la naissance.

*
* *

Winterbotham a, au cours d'une enquête à l'école des aveugles et des sourds-muets de Brisbane, en 1940, relevé trente-quatre cas de surdi-mutité due à une rubéole gravidique. En 1944, Carruthers, sur cent quarante-sept anomalies congénitales d'origine rubéolique, découvrait cent seize sourds. Et plus récemment, en 1948, Candiotti, au cours d'une enquête à l'Institution Nationale des Sourdes et Muettes de Bordeaux, sur trente et une surdi-mutités congénitales, ne pouvait retenir que deux d'origine rubéolique certaine. En effet, dans les deux cas, la mère a contracté la rubéole au deuxième mois de la grossesse, et les enfants (un garçon et une fille) n'ont présenté d'autres anomalies qu'une surdité. Nous n'avons pu relever aucun trouble de l'audition chez nos jeunes sujets dont l'âge ne dépassait pas dix-huit mois.

Les lésions se situent au niveau de l'oreille interne. L'oreille moyenne et l'oreille externe sont indemnes. La surdité est le plus souvent partielle (Swan et Tostevin). Les enfants perçoivent des bruits; les sons compris entre cinq cent douze et deux mille quarante-huit vibrations-seconde sont audibles et l'acquisition de la parole demeure possible (Carruthers).

L'oreille interne atteint son développement parfait au quatrième mois de la grossesse. Le labyrinthe épithélial qui forme l'organe noble de l'audition est constitué par un appareil épithélial et sensoriel qui délimite les espaces endolymphatiques. Il débute par une dépression ectodermique, la fossette auditive, située en arrière du deuxième arc branchial (vingtième jour). La fossette, en rapprochant ses bords, se transforme en vésicule auditive. Celle-ci se détache de l'ectoderme et s'accole au tube neural à l'union des quatrième et cinquième vésicules cérébrales. Devenue ovoïde, elle émet à sa face interne un diverticule creux, ébauche du canal et du sac endolymphatique. Dès lors, on peut distinguer à la vésicule deux segments : l'un antérieur, ébauche du saccule et du canal cochléaire, l'autre postérieur, ébauche de l'utricule et des canaux semi-circulaires. Le segment antérieur donne naissance à deux formations : l'une vésiculeuse forme le saccule, l'autre rattaché au saccule par le canalis réuniens se développe en un tube spécial : le canal cochléaire. Sur la paroi de ce canal, l'épithélium s'épaissit et donne deux bourrelets (septième et huitième semaine). L'organe de Corti se développera à partir de ces deux bourrelets (piliers internes et externes, cellules auditives internes et externes, et cellules de soutien) spécialement dévolu à l'audition. Le ganglion spinal disposé sur le bord interne du canal cochléaire envoie des rameaux (dendrites) qui se terminent au niveau des cellules auditives. Les axones se réunissent en une branche unique, le nerf cochléaire, au-delà du ganglion de Scarpa et forme avec lui le nerf auditif (Dubreuil). L'ébauche de la partie sensorielle du labyrinthe antérieur se situe entre le vingtième jour et le quatrième mois.

L'atteinte de ces tissus en pleine prolifération est possible, soit par troubles du processus évolutif amenant une hypoplasie, soit par destruction des tissus déjà formés donnant lieu à une atrésie. Gian Tondury, au cours d'examen microscopique de coupes de cochlée, signalait la présence des vaisseaux sanguins élargis et remplis de sang, des espaces périlymphatiques vides. Le canal cochléaire montrait des altérations : la strie vasculaire est épaissie, les cellules de l'épithélium contiennent des noyaux pycnotiques, certaines cellules sont en décomposition. A la surface de l'épithélium on reconnaît des gouttes de grandeur variée. L'organe de Corti montre aussi des altérations. Selon l'auteur, une dégénérescence de la strie vasculaire a dérangé la production de l'endolymphe qui est responsable de la nutrition de l'organe de Corti, amenant ainsi une dégénérescence de cet organe.

La période critique se situe entre la septième et la dixième semaine.

*
* *

Les anomalies dentaires accompagnent souvent les malformations majeures décrites plus haut. Evans, sur trente-quatre embryopathies rubéoliques, a découvert vingt-trois lésions dentaires associées. Nous en distinguons de plusieurs sortes. Les retards de l'éruption de la première dent de lait est fréquente (onzième mois). Evans, dans quatre cas, signale une éruption prématurée de la première dent permanente. Elle s'accompagne souvent d'une hypoplasie localisée qui touche deux, quatre, ou six dents au maximum. Exceptionnelle est l'agénésie complète. Evans relève trois cas où les incisives latérales inférieures ou supérieures font défaut. La dent peut aussi prendre une forme pointue : mâchoire de requin, ou présenter un bord irrégulier dentelé (Bourquin). On note quelques rétrécissements de l'arcade dentaire, des caries précoces, des gingivites (Evans, Guerry).

Seule parmi toutes nos observations, la petite Ble... (obs. III) a présenté un retard de l'éruption de la première dent de lait (dixième mois).

Les dents dérivent d'une ébauche épithéliale pour l'émail, et d'une ébauche conjonctive mésodermique pour l'ivoire et la pulpe dentaire. Vers le milieu du deuxième mois, une lame épithéliale continue forme la lame dentaire. Cette dernière, à la fin du deuxième mois, présente un certain nombre d'épaississements sur sa face externe : ce sont les bourgeons dentaires, ébauche des dents de la première dentition. Chaque bourgeon s'écarte progressivement, en s'enflant, de la lame, en conservant avec elle une liaison épithéliale : le cordon dentaire. Enfin, il se séparera de la lame dentaire pour former un follicule dentaire, et évoluera désormais pour son propre compte. Les cellules adamantoblastes vont fabriquer l'émail.

D'après les travaux de Gian Tondury, seuls les organes de l'émail de provenance nettement épithéliale sont affectés par le virus, tandis que l'ébauche mésenchymateuse de la pulpe dentaire et de la dentine reste intacte. Les adamantoblastes sont attaqués et montrent des dégénérescences aux endroits où la formation de l'émail est déjà en cours.

L'ébauche de la première molaire apparaît vers la huitième semaine, et celle de la deuxième molaire à la fin du troisième mois. La période critique se situe donc dans le premier trimestre de la grossesse.

*
* *

Les troubles de la constitution du système nerveux et les anomalies du comportement qui les accompagnent ont été décrits par Gregg en 1941. Swan, Tostevin, Moore et Black relevèrent des arriérations mentales, des difficultés pour l'alimentation. D'autres médecins, dont Erickson, Bamatter, Franceschetti, Friedmann, Cohen, Debre, Heuyer, Levy-Solal, ont signalé par la suite d'autres troubles. En 1950, Desclaux et Mor-

LON ont publié un important travail sur les psychoembryopathies rubéoliques.

L'arriération mentale est le trouble le plus souvent décrit. Elle est plus ou moins accentuée, allant de l'idiotie complète (HEUYER) à la débilité mentale légère (M. LELONG). Elle s'accompagne fréquemment d'anomalies du comportement et de tics. VICKERY, et DESCLAUX et MORLON ont signalé l'inversion du sommeil (enfant pleurant la nuit et dormant le jour) qui ne disparaît que vers la troisième année. FRANCESCHETTI a décrit un signe qui serait, pour lui, assez spécial de cette variété d'arriération : le signe digito-oculaire; l'enfant appuie souvent les doigts sur les globes oculaires, probablement dans le but de créer des phosphènes lumineux agréables. L'instabilité du caractère, l'incontinence diurne et nocturne, les mouvements athétosiques, les accès de petit mal épileptique ou même de véritables crises d'épilepsie survenant tardivement (vers le sixième mois) ont été relevés dans la littérature.

Le mongolisme semble ne relever qu'exceptionnellement de la rubéole gravidique (KAYE, ROSNER et IRVING, GREEG, SWAN, INGALLES et DAVIES).

Des malformations crânio-encéphaliques accompagnent, la plupart du temps, les troubles du comportement. La microcéphalie est fréquente et peut être considérable; la circonférence crânienne peut être inférieure à la normale de 25 à 45 millimètres (SWAN, R. DEBRE, REESE, PRENDERGAST, CLAYTON, J. ADAMS, BAMATTER, FRANCESCHETTI). DESCLAUX et MORLON rapportent un cas de platicéphalie avec hypertrophie de la boîte crânienne qui est disproportionnée avec la face mince et allongée. Quelquefois se manifeste un syndrome d'Arnold-Chiari, association d'une hydrocéphalie interne modérée ancienne et d'un spina-bifida.

La radiographie permet de mettre en évidence des empreintes vasculaires marquées et une augmentation des impressions digitiformes (DESCLAUX). BAMATTER a pratiqué chez quatre sujets des encéphalographies gazeuses, qui ont montré une dila-

tation ventriculaire, des zones pneumatisées au niveau de la convexité, une augmentation de volume des citernes. KRAUSE a signalé au niveau du système nerveux central la présence d'un spina-bifida occulta.

On a rapporté des agénésies du corps calleux, un hypodéveloppement du cervelet, la pauvreté du cortex en cellules nerveuses et l'absence de cellules de Betz.

Nous rapportons de notre enquête deux cas ayant présenté des manifestations nerveuses. Deux jours après un accouchement laborieux mais sans intervention, la petite Ble... (obs. III) a présenté cinq convulsions, et a été hospitalisée à la clinique Bagatelle. Elle présentait des tremblements des membres et rejetait des mucosités noirâtres. La régulation thermique était déficiente. La ponction lombaire n'a pas ramené de sang. Le médecin traitant a prescrit un traitement à l'auréomycine et au gardénal. Depuis sa sortie de clinique, l'enfant n'a plus présenté de convulsion. Dès sa naissance on l'a nourrie à la cuillère (absence de réflexe de succion), son élevage est extrêmement délicat (bronchites et otites à répétition au cours de l'hiver, anorexie chronique).

La petite G... (obs. V), absolument normale à sa naissance, a présenté des convulsions à partir de l'âge de 6 mois. Le médecin traitant a eu l'occasion d'assister à une véritable crise d'épilepsie en deux temps qui a duré quarante minutes, et a hospitalisé l'enfant. C'est une enfant extrêmement nerveuse et insomnique.

Le système nerveux central dérive de l'ectoderme et se développe aux dépens de la portion céphalique du tube neural. Une série de phénomènes, dont la croissance inégale des parties, provoque des courbures, des flexions, des plissements, et des invaginations qui aboutissent à la formation compliquée du bulbe, de la protubérance, du cervelet, et du cerveau. Le développement du corps calleux se situe entre le troisième et le quatrième mois. La formation du système nerveux commence dès la deuxième semaine de la vie intra-utérine et s'étendra jus-

qu'à la naissance. Il n'est donc pas étonnant que son développement puisse être perturbé, quel que soit la date de l'atteinte rubéolique sur la mère. Il s'agit surtout d'un arrêt ou d'une insuffisance du développement tardif, comme la microcéphalie et les agénésies cérébrales.

*
* *

Une multitude de troubles morphologiques et des malformations diverses agrémentent d'une façon plus ou moins régulière un tableau clinique déjà chargé.

Parmi les malformations génito-urinaires, l'hypospadias, ou absence de fermeture de l'orifice uro-génital primaire, est assez souvent signalé (Swan, Prendergast, Franceschetti et Bourquin). Les anomalies de l'uretère et du bassinet ne sont pas rares (Gregg, Swan). M.Lelong, Alison et Le Tan Vinh ont cité dans un cas l'absence d'un rein.

Ces mêmes auteurs signalent des troubles de l'ossification crânienne avec aspect radiologique en mosaïque.

Les pieds-bots, les pieds en valgus ou varus équin, les spina-bifida, les poignets en baïonnette, les malformations costales, les thorax en entonnoir constituent l'essentiel des anomalies osseuses.

Dans nos observations nous relevons un pied-bot varus-équin gauche (obs. III), un spina bifida suintant au niveau des dernières vertèbres lombaires (obs. VIII). Le retard de la position assise, le retard à la marche sont dus à l'hypotrophie musculaire. La petite Ble... (obs. III), à onze mois, se soulève à peine de sa couche. L'enfant Be... (obs. X), à un an, ne marche pas encore.

Des anomalies du tube digestif ont été signalées : sténose du pylore, atrésie biliaire, hernie inguinale.

Nous allons étudier rapidement l'action de la rubéole sur la marche de la grossesse. Alemany Silga rapportait un cas

d'avortement sur dix-huit observations. Nous n'avons eu qu'une menace d'accouchement prématuré au huitième mois calmé par le repos (obs. IV). Par contre, nous avons relevé trois accouchements avant terme :

Observation VI : à huit mois un quart;
Observation VIII : à sept mois.
Observation IX : à huit mois et demi.

Alemany Silga notait sept insuffisances de poids à la naissance sur ses dix-huit observations. A part nos trois prématurés, tous les enfants de nos observations ont présenté un poids normal à la naissance.

Quelle est donc cette maladie si redoutable par son action sur l'embryon ?

Nous allons décrire succinctement les signes cliniques de la rubéole, et passer rapidement en revue les hypothèses qui tendent à expliquer le mécanisme de son action sur les tissus embryonnaires.

Au même titre que la scarlatine, la rubéole affiche envers certains pays une affinité élective qui en règle la répartition géographique. Plus fréquente en Allemagne, en Suisse, dans les pays nordiques, et chez les anglo-saxons (îles britanniques, U.S.A., Australie), la rubéole sévit sous une forme endémique, en Europe méridionale, et notamment en France et en Espagne. Pour cette raison, les auteurs européens se sont demandé s'il y avait identité de germes entre les grandes épidémies australiennes des années 1913, 1923, 1927, 1937 et 1940, et les quelques petites épidémies fugaces d'Europe.

La rubéole est une maladie à virus extrêmement contagieuse. La contamination se fait surtout par contact direct entre les individus (écoles). La période d'incubation dure de quinze à seize jours. L'invasion survient brusquement, mais s'efface en un à trois jours. Elle passe souvent inaperçue. La malade ressent de légers malaises, une fébricule qui dure un à deux jours; un exanthème polymorphe, morbiliforme, ou scarlatiniforme apparaît à la face. Il pâlit au bout de quelques jours, et est souvent suivi d'une légère desquamation. Le catarrhe oculo-rhino-pharyngé est inconstant et beaucoup moins marqué que dans la rougeole. Le meilleur signe de la rubéole réside dans la présence d'une polyadénite indolore, peu volumineuse, qui occupe les régions rétro-auriculaire, occipitale, trapézienne, sus-épitrochléenne, cervicale, inguinale et axillaire et qui persiste après l'érythème.

Au point de vue hématologique, J. Bernard et P. Grenet ont particulièrement insisté sur la plasmocytose. Elle est fréquente mais non constante. J. Bernard l'a retrouvée trente-quatre fois sur trente-six malades; Crosnier quarante-quatre fois sur quatre-vingt-douze. La plasmocytose est précoce, apparaissant en même temps que l'éruption, mais elle peut la précéder, ou même la suivre tardivement. Son taux est généralement modéré (deux à quinze pour cent), avec un chiffre habituel oscillant entre sept et neuf pour cent. Glanzmann a cité des taux de vingt-huit pour cent. Les plasmocytes ne sont pas altérés, ils durent en moyenne deux semaines puis disparaissent. Glanzmann a signalé une plasmocytose à douze pour cent deux mois après l'atteinte rubéolique. Avec une plasmocytose moyenne de cinq à quinze pour cent, la rubéole est vraisemblable; avec une plasmocytose inférieure à cinq pour cent, la rubéole est possible; en l'absence de plasmocytes le diagnostic de rubéole paraît peu probable mais ne peut être écarté. L'étude des plasmocytoses a permis les essais de prophylaxie entrepris par Van Gilse au centre de transfusion de Rotterdam (sérum de convalescent).

Mais fréquemment la rubéole revêt une forme si frustre que tout diagnostic clinique devient impossible. Maladie bénigne aux complications exceptionnelles : infection du sinus de la face, de l'oreille, encéphalite, la rubéole confère une immunité complète et durable.

Habel a réussi à cultiver le virus de la rubéole sur la membrane chorio-allantoïdienne de l'embryon du poulet. Son inoculation expérimentale sur le singe détermine un rash avec leucopénie et mononucléose. Gregg et Swan ont remarqué la particulière virulence de la rubéole de l'épidémie australienne en 1940 : signes généraux intenses, localisations articulaires et raideur de la nuque. Ils se sont demandés si c'était le même virus. En réalité, Beswick, Meyer, Warkany ont retrouvé des embryopathies rubéoliques antérieures à 1939. Nous pouvons citer le cas d'une femme qui a contracté une rubéole manifeste

au quinzième jour de sa grossesse, en 1934; l'enfant a présenté des convulsions, ne prenait pas le biberon, et manifestait un retard psychique important (absence de sourire, indifférence aux mouvements extérieurs); à deux ans, il ne marchait pas, ne parlait pas. Il est mort à l'âge de six ans d'une encéphalite.

*
* *

La rubéole peut être nocive, en principe, depuis la fécondation jusqu'à la fin de la période de l'organogénèse. Les tissus embryonnaires manifestent une susceptibilité particulière aux agents infectieux, chaque organe étant touché avec prédilection au cours de sa différenciation. On pourra établir, d'après Aycock, Ingalles, et Dods, la liste des malformations acquises suivant la date de l'atteinte rubéolique :

Yeux : entre la cinquième et la sixième semaine de la grossesse.

Oreilles : entre la neuvième et la onzième semaine.

Cœur : entre la cinquième et la dixième semaine.

Dent de lait : entre la sixième et la onzième semaine

Mais il n'y a pas de règle absolue en la matière.

Le pourcentage des embryopathies varie suivant les auteurs. Pour Gregg, Swan et Warkany, une rubéole survenant dans les deux premiers mois d'une grossesse provoque chaque fois des malformations (cent pour cent); mais dès le troisième mois, le pourcentage descend à cinquante pour cent et à partir du cinquième mois on peut considérer la rubéole comme sans effet. Alemany Silga, au cours de l'épidémie de 1950 à Barcelone, a réuni dix-huit cas de rubéole gravidique qui ont donné lieu à neuf embryopathies (cinquante pour cent). Sur douze observations, nous avons relevé six enfants présentant diverses malformations, ce qui donne un pourcentage de cinquante pour cent. Mais il y a lieu de se rappeler, dans ce genre d'enquête, que la rubéole souvent très frustre peut passer inaperçue de la mère et de son entourage, et que, de ce fait, toute statistique se trouve viciée à la base.

Le mode d'action de l'agent infectieux de la rubéole reste obscur. Le virus peut agir directement sur la cellule ou créer un trouble à distance.

Il est généralement admis que la barrière placentaire insuffisamment organisée dans les premiers mois de la grossesse laisse passer l'agent infectieux de nombreuses maladies à ultravirus. Le tissu embryonnaire formé de cellules jeunes en pleine activité caryokynétique constitue un milieu de culture idéal pour le virus. Stockard a montré que le tissu embryonnaire de poulet, et celui de certains mammifères présentent, à la différence des tissus adultes, une susceptibilité particulière aux agents infectieux, et que le virus, après avoir pénétré dans le placenta, est capable de produire de graves et irrémédiables lésions chez l'embryon, bien que la même affection ne produise sur le tissu adulte que des effets moindres et souvent nuls.

Le virus jouerait son rôle du seul fait de sa présence. Lors d'une enquête récente dans les écoles suédoises, Rolf Lundstrom a noté que des enfants dont la mère ayant eu précédemment la rubéole, a été en contact avec cette infection au cours des quatre premiers mois de la grossesse sans retomber elle-même malade, ont présenté un nombre appréciable de malformations. L'agent infectieux pourrait aussi agir à distance sans parvenir jusqu'à l'embryon. Le bleu de Trypan, injecté à des rates gravides, détermine des malformations sur l'embryon, et n'est retrouvé ni chez celui-ci ni dans le liquide amniotique. Gilman admet que le colorant a créé un désordre métabolique, auquel les tissus embryonnaires sont très sensibles (Warkany).

Jusqu'à présent on pensait généralement que les embryopathies proviennent d'un trouble vasculaire entraînant une perturbation dans la nutrition tissulaire : glomérulo-sclérose rénale, malformations cristallines et cardiaques (Swan et Terry). Au contraire, Gian Tondury a montré récemment la similitude d'action du virus et des gènes. Les deux facteurs influencent le développement fœtal en intervenant directement dans le métabolisme cellulaire. Mais à la différence des gènes, qui se re-

trouvent dans toutes les cellules de l'embryon, le virus ne se fixe que dans les organes épithéliaux. L'auteur explique cette prédilection par l'absence de vaisseaux propres de ces organes. Comme toute maladie à virus, la rubéole provoque la formation de corps immunisants. Ces corps passent de la mère au fœtus à travers le placenta. Mais le manque de vaisseaux sanguins des organes d'origine épithéliale (cristallin, ébauche de l'émail) empêche les corps immunisants d'y pénétrer et de détruire l'agent pathogène. Le virus ainsi épargné pourra agir sur l'organe au moment de sa différenciation et de son développement, en bloquant la fonction respiratoire cellulaire.

*
* *

Le contraste frappant entre la bénignité de la rubéole chez l'enfant et chez l'adulte, et l'importance de ses conséquences chez l'embryon nous oblige à revoir toutes les notions concernant sa prophylaxie et son traitement.

La rubéole étant une maladie immunisante, certains auteurs ont préconisé son inoculation aux jeunes filles âgées de quatorze à seize ans. Albaugh a recommandé l'emploi de virus rubéoleux cultivés sur la membrane chorio-allantoïdienne de l'embryon de poulet. Anderson a vacciné quarante femmes volontaires avec des filtrats pharyngés. Le risque de mort par rubéole est faible (un cas sur trente mille).

En cas d'épidémie de rubéole, l'isolement des femmes enceintes doit être envisagé, c'est d'ailleurs la seule mesure préconisée actuellement. En effet, d'après la récente enquête de Rolf Lundstrom en Suède, il se confirme que des femmes enceintes de moins de trois mois, ayant contracté dans leur enfance la rubéole, et qui se sont trouvées en contact avec des rubéoleux, ont mis au monde des enfants malformés.

Pour le traitement d'une rubéole déclarée chez une femme enceinte, Van Gilse, De Groot ont préconisé l'emploi de sérum de convalescent ou mieux, de globuline Y. Mais cette dernière

thérapeutique ne semble pas capable de prévenir ni d'atténuer la rubéole chez un individu exposé au contage.

Enfin, les auteurs australiens et américains, devant la virulence particulière de la rubéole au cours des épidémies qui se sont succédé dans leur pays, et le nombre élevé des malformations constatées, ont recommandé l'avortement thérapeutique pour les femmes qui ont contracté cette affection au cours des deux premiers mois de leur grossesse. Au cours de la séance du 10 juin 1952, à l'Académie Nationale de Médecine, en présence du Ministre de la Santé Publique, Lemierre et Le Lorier ont déclaré qu'on ne saurait envisager contre la rubéole des mesures aussi extrêmes que l'avortement provoqué, car, en dehors des épidémies toujours possibles, la statistique générale des maternités nous apprend qu'il y a un malformé sur deux cents naissances. Sur ces malformés la rubéole ne peut être incriminée à coup sûr que dans une faible proportion : huit cas sur cinq cent trente-quatre d'après la thèse de Mme Massol. Par contre, ils ont préconisé une enquête officielle permanente sur les effets nocifs de la rubéole avec déclaration obligatoire de cette dernière, en attendant la fabrication d'un vaccin efficace et sans danger.

Au cours de notre enquête, sur les douze rubéoles gravidiques, nous n'avons relevé que six enfants ayant présenté une malformation (cinquante pour cent). Sous réserve de l'exactitude d'une telle statistique, un tel pourcentage ne permet pas d'envisager sérieusement l'avortement thérapeutique.

La publication de Gregg a ouvert l'ère des recherches systématiques sur les causes des embryopathies. Les auteurs ont porté leur attention sur les maladies infectieuses aiguës mais aussi sur les affections chroniques.

Dès 1946, Swan publia deux cas de malformations cardiaques dues à une rougeole survenant au quatrième mois de la grossesse. Ellet rapporta un cas de cataracte bilatérale chez un enfant dont la mère a contracté la rougeole au deuxième mois de sa grossesse. Hagstromer signala la pénétration du virus rougeoleux à travers la barrière placentaire chez une mère immunisée; elle a entraîné une malformation palatine chez le fœtus.

L'action tératogène de la rougeole est maintenant reconnue, mais cette dernière se montre beaucoup moins virulente que la rubéole.

On tend à l'heure actuelle à considérer les maladies à virus (zona, varicelle, coqueluche, oreillons, scarlatine, grippe, mononucléose infectieuse, pneumonie), comme des causes possibles de malformations.

G.-W. Anderson, G. Anderson, A. Skaar et F. Saudeler, en 1952, sur 75 femmes ayant contracté la poliomyélite pendant la grossesse, relevèrent douze avortements. Gian Tondury a eu l'occasion, au cours d'une épidémie de poliomyélite à Zurich, d'étudier deux fœtus issus de mères atteintes de la maladie dans les quatre premiers mois de leur grossesse. Il releva des lésions destructives du cristallin chez l'un, et une microphtalmie avec cornée épaissie chez l'autre, correspondant aux constatations faites chez le fœtus présentant une embryopathie rubéoleuse.

En 1953, dans une étude sur les maladies à virus au cours de la grossesse et leurs effets sur les embryons, Bernard M. Kaye, David C. Rosner, Irving et Stein, après avoir confirmé

leur action tératogène, ont posé la possibilité d'une action identique de la part de maladies chroniques : néphrite, hépatite épidémique, pyélonéphrite. Ainsi, nous apparaît plus impérieusement la nécessité d'une enquête permanente sur les maladies survenant au cours d'une grossesse et sur l'état du produit de la conception, si nous voulons parvenir un jour à une explication pleinement satisfaisante des malformations congénitales et proposer une prophylaxie efficace.

CONCLUSIONS

I. Nous avons voulu utiliser l'épidémie de rubéole qui a sévi en 1951-1952 dans la région bordelaise pour contrôler la réalité du fameux syndrome de Gregg et établir si possible une statistique.

II. Nous avons pu relever douze cas de rubéole survenue dans les cinq premiers mois de la grossesse. Sur ce nombre, nous avons trouvé six enfants, issus de ces grossesses, qui ont présenté des malformations diverses et souvent associées : lésions occulaires, malformations cardiaques, atteinte de l'appareil auditif, et lésions cérébrales. Dans ces six cas, la rubéole est survenue avant la fin du premier trimestre. Par contre, elle apparaît sans action sur le fœtus après le troisième mois.

III. Nous avons décrit ces lésions, signalé leur fréquence respective, et étudié leur mode de formation pendant la vie intra-utérine.

IV. Nous avons étudié la rubéole : ses signes cliniques, ses signes biologiques (plasmocytose), le mode d'action du virus sur l'embryon, et son traitement prophylactique et curateur chez la femme enceinte.

V. Enfin, nous avons résumé les travaux et les enquêtes que de nombreux auteurs ont effectués à la suite de la publication de Gregg, sur l'action tératogène des maladies aiguës ou chroniques survenues au cours de la grossesse.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :
Le 25 janvier 1954.
POUR LE DOYEN,
L'Assesseur :
R. SIGALAS.

Le Président de Thèse :
FONTAN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Bordeaux, le 28 janvier 1954.
Le Recteur :
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ABAZA (A.). — *Revue Générale de Puériculture*, 1946, 712, 65-73.

ABEL (S.) et VAN DELLEN. — *J.A.M.A.*, 1949, 140, p. 1210.

* ADAMS (F.). — *The Lancet*, 1945, 65, p. 197.

ALBAUGH (C.-H.). — *J.A.M.A.*, 1945, 129, p. 719.

ALAMY SILGA (J.-A.). — *Archivos de Pediatra*, n° 13, 3e année, juill.-août 1952.

* ANDERSON (S.-G.). — *Journal of Immunology*, 1949, 65.

AYCOCK et INGALLS. — *Amer. Journ. of Med. Sc.*, 1946, 212, p. 366.

BERNARD (Jean) et GRENET (P.). — *Arch. Franç. de Péd.*, t. VIII, n° 2, 1951.

BLAIZE (P.). — *Arch. Franç. de Péd.*, n° 53, t. V, 1948.

* BAMATTER (F.). — *Ann. Paed.* Suppl. fasc. 48, 1949. S. Kayer, Bâle.

BERTRAND (J.). — *Pediatrie*, 1947, 36, p. 435.

BESWICK (R.), WARNER, WARKANY. — *Am. J. Dis. Chil.*, 1949, 78, p. 334.

* BLECHMANN (G.). — *Presse Méd.*, 1948, 819.

BLOCH (G.). — Contribution à l'étude de l'influence de la rubéole gravidique sur les malformations fœtales. Thèse Paris, 1947.

* BOURQUIN (J.). — Les malformations du nouveau-né causées par des viroses de la grossesse, et plus particulièrement par la rubéole. Thèse Genève, 1948.

BAMATTER (F.). — Rapport du VIIIe Congrès de Pédiatrie de langue française. Alger, 1951.

* Brachet (J.). — Embriologie chimique. (Masson), Paris, 1944.

Candiotti (A.-M.-P.). — Surdi-mutité congénitale consécutive à une maladie infectieuse pendant les trois premiers mois de la grossesse. Thèse Bordeaux, 1948.

* Clayton (J.). — *The Lancet*, n° 1, p. 56, 1947.

Cournot (L.). — *Semaine des Hôp. de Paris*, 25e année, 1949, p. 3558.

* Carruthers (D.-G.). — *Med. Journ. Australia*, 32, 1945.

* Cordes (F.-C.) et Barber (A.). — *Arch. Ophtalm.*, 36, 1946.

* Cordes (F.-C.). — *Arch. Ophtalm.*, 42, 1949.

Debre (R.), Thieffry (S.) et Alloiteau (J.-J.). — *Arch. Franç. de Pédiatrie*, 1948, n° 3, p. 408.

Debre (R.), Mande (R.), Nouaille (J.) et St. Beat. — *Arch. Franç. de Pédiatrie*, 1947, n° 5, p. 516.

De Groot (J.). — *Sem. des Hôp. de Paris*, n° 14, févr. 1950.

Delthil (S. et P.). — *Arch. Franç. de Pédiatrie*, t. VIII, n° 1, 1951.

* Dogramaci (I.) et Green (H.). — *Journ. of Ped.*, 1947, n° 30, p. 295.

Desclaux (P.) et Morlon. — *La Sem. des Hôp. de Paris*, 1950, t. XXVI, n° 71.

Desclaux (P.), Mande (R.), Soulairac (A.) et Fritschi (R.). — *Annales Medico Psychologiques*, 109e année, t. II, n° 5, déc. 1951.

Erhlich (L.-H.). — *Arch. Ophtalm.*, 1948, n° 39, p. 205.

Evans (M.-V.). — *Med. Journ Austra.*, 1947, n° 34, p. 780.

Fox (M.-G.) et Bottin (M.-M.). — *J.A.M.A.*, 1946, n° 130.

Franceschetti (A.), Bourquin (J.-B.) et Bamatter. — *Helvetia Pied.*, 1947, n° 2.

* Franceschetti (A.) et Bourquin. — *Annales d'Occulistique*, 1946, n° 179.

Friedmann (M.) et Cohen (P.). — *Amer. Journ. of Dise. of Child.*, févr. 1947, vol. 73, n° 2.

* Gregg (N.-M.). — *Trans. Ophtalm. Soc. Australia*, n° 3, 1941.

* Gregg (N.-M.). — *Med. Journ. Australia*, n° 32, 1945.

* Green et Dogramaci. — *A. J. Med. Sc.*, 1946.

Gian Tondury. — *Etudes néo-natales*, sept. 1953, vol. 2, n° 3.

* Gillmann et Gilbert. — *South African J. of Med. Sc.*, t. XIII.

Giroud (A.). — *Bull. Acad. Nat. de Méd.*, t. CXXXVI, n°s 20 et 21, 10 juin 1952

* Hamburger et Habel. — *Proc. Soc. Expér. Biol. et Méd.*, t. LXVI, 1947.

Heuyer (G.). — *Archives Franç. de Pédiatrie*, 1947, n° 4, p. 638.

Hopkins (L.-A.). — *Am. Journ. Dis. Child.*, 1949, n° 78, p. 182.

Ingalls (T.-M.) — *Am. Journ. Dis. Child.*, 1947, n° 74.

Isaac-Georges (P.). — *Arch. Franç. Pédiatrie*, 1948, n° 5.

Koupernik. — *Le Concours Médical*, t. X, n° 6, 1951.

Kaye (B.-M.), Rosner (D.-C.), Irving et Stein. — *A. J. of Obst. et Gynéc.*, vol. 65, n° 1, janv. 1953.

Lamy (M.). — Rapport du VIII° Congrès de Pédiatrie de langue française, Alger, 1951.

Lamy (M.). — *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 55, juill. 1949.

Lefevre (G.) et Merlen (J.). — *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 24, 1948.

Lelong (M.), Alison (F.), Le Tan Vinh. — *Arch. Franç. de Pédiatrie*, t. IX, n° 7, 1952.

Le Lorier. — *Bull. Acad. Nat. de Méd.*, t. CXXXVI, n°s 20 et 21, 10 juin 1952.

Levine (S.-E.). — *Amer. Journ. of Diseases of Children*. May 1951, vol. 81, n° 5.

Lundstrom Rolf. — *Acta Pediatrica*, n° 41, nov. 1952, p. 583.

MASSOL. — Anomalies des quatre premiers mois de la grossesse et malformations congénitales. Thèse Paris, 1950.

MINKOWSKY (A.). — *Journ. Med. Franç.*, n° 31, 1948.

NACCACHE et MADJALÃIN. — *Arch. Franç. Pédiatrie*, t. VII, 1950.

* PARSONS (L.-G.). — *Bull. Med. Brit.*, n° 4, 1948.

PRENDERGAST (J.). — *Arch. of Ophtalm.*, n° 35, 1946.

RENAULT (J.). — *Bull. Acad. Nat. de Méd.*, t. CXXXVI, n°s 20 et 21, 10 juin 1952.

SWAN, TOSTEVIN, MOORE, MAYO et BLÃCK. — *Méd. Journ. Austr.*, n° 2, 1943.

VAN GILSE. — *Bull. Acad. Suisse des Sc.*, sept. 1948.

VERGER. — *Journ. de Méd. de Bordeaux*, n° 2, 1950, p. 120

VERGER et CHANNAROND. — *Arch. Franç. de Pédiatrie*, t. VIII, p. 339, 1951.

WINTERBOTHAN. — *Méd. Journ. Austr.*, 6 juill. 1946.

WARKÃNY (J.). — Rapport du VIII[e] Congrès de Pédiatrie de langue française, Alger, 1951.

N. B. — Les publications précédées d'un astérisque ont été citées par divers auteurs, mais nous n'avons pas pu les consulter.